



FI 000112358B



SUOMI – FINLAND (FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

(12) PATENTTIJULKAISU PATENTSKRIFT

(10) FI 112358 B

(45) Patentti myönnetty - Patent beviljats

28.11.2003

(51) Kv.lk. 7 - Int.kl. 7

C07C 307/02, 333/12

(21) Patenttihakemus - Patentansökning

931838

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag

23.04.1993

(24) Alkupäivä - Löpdag

02.10.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig

23.04.1993

(86) Kv. hakemus - Int. ansökan

PCT/US91/07252

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet

30.10.1990 US 606006 P

01.08.1991 US 738662 P

(73) Haltija - Innehavare

1 •Warner-Lambert Company, Delaware, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1 •Picard, Joseph Armand, 5764 Princeton Place, Ypsilanti, MI 48197, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Sliskovic, Drago Robert, 4860 Cole Boulevard, Ypsilanti, MI 48197, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Jalo Ant-Wuorinen Ab
Iso Roobertinkatu 4 - 6 A, 00120 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

Menetelmä ACAT-inhibiittoreina käyttökelpoisten oksosulfonyylikarbamaattien valmistamiseksi
Förfarande för framställning av som ACAT-inhibitorer användbara oxosulfonylkarbamater

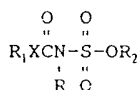
(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

DE 940292 C,
 Chemische Berichte, vol. 96, 1963, R. Grat, p. 56-67, Chemische Berichte, vol. 105, 1972, R. Lattrell et al., p. 2800-2804,
 Tetrahedron Letters, vol. 24, nro 30, 1983, J.-L. Montero et al., p. 3091-3094

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

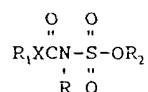
Tämä keksintö koskee seuraavan yleisen
 kaavan I mukaisia yhdisteitä, menetelmiä
 kaavan I mukaisten yhdisteiden käyttämi-
 seksi, niitä sisältäviä farmaseuttisia
 koostumuksia ja menetelmiä yhdisteiden
 valmistamiseksi,

syklistä tai fuusioitunutta bisyklistä
 heterosyklistä ryhmää tai 1 - 10 hii-
 liatomia ja 1 - 3 kaksoissidosta sisält-
 vää hiilivetyketjua.



jossa kaavassa X on happi tai rikki, R
 merkitsee vetyä, suoraa tai haarautunut-
 ta, 1 - 8 hiiliatomia sisältävää alkyy-
 liryhmää tai bentsyyliä, R₁ ja R₂ merkit-
 sevät fenyyliä, substituoitua fenyyliä,
 naftyyliä, substituoitua naftyyliä, ar-
 alkyyliä, 5- tai 6-jäsenistä mono-

Denna uppfinning avser föreningar med följande allmänna formel I, förfaranden för användning av föreningarna med formeln I, farmaceutiska sammansättningar av dessa och förfaranden för framställning av föreningarna,



där X är syre eller svavel, R är väte, en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 8 kolatomer eller bensyl, R₁ och R₂ betecknar var och en fenyl, substituerad fenyl, naftyl, substituerad naftyl, en aralkylgrupp, en monocyklisk eller fusionerad bicyklisk heterocyklisk grupp eller en kolvätekedja med 1 - 20 kolatomer och 1 - 3 dubbelbindningar.

Menetelmä ACAT-inhibiittoreina käyttökelpoisten oksosulfonyylikarbamaattien valmistamiseksi

- 5 Tämä keksintö koskee menetelmää farmaseuttisen aktiivisuuden omaavien kemiallisten yhdisteiden valmistamiseksi. Etenkin tämä keksintö koskee menetelmää tiettyjen oksisulfonyylikarbamaattien valmistamiseksi, jotka inhiboivat asyylikoentsyymi A:kolesteroli-asyylitransferaasi-
- 10 entsyymiä (ACAT). Näitä yhdisteitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia voidaan käyttää hyperkolesterolemian ja ateroskleroosin hoitamiseksi.

- Viime vuosina on kiinnitetty paljon huomiota siihen merkitykseen, joka veriplasman kohonneilla kolesterolitasoilla on ihmisen patologisissa tiloissa. Kolesterolikertymien verisuonissa on osoitettu olevan syynä useihin
- 15 patologiisiin tiloihin, kuten sepelvaltimotautiin.

- 20 Aluksi tämän ongelman tutkimukset kohdistettiin terapeuttien aineiden löytämiseen, jotka olisivat tehokkaita koko seerumin kolesterolitasojen alentamiseksi. Nyt on tunnettua, että kolesteroli kulkeutuu veressä kompleksihukkasten muodossa, jotka koostuvat kolesteryyliestereiden muodostamasta ytimeistä plus triglyserideistä ja eri proteiinityypeistä, jotka tunnistetaan spesifisillä reseptoreilla. Esimerkiksi kolesteroli kulkeutuu kertymis-
- 25 paikkoihin verisuonissa alhaisen tiheyden omaavan lipoproteiinikolesterolin muodossa (LDL-kolesteroli) ja pois tällaisista kertymispaikoista suuren tiheyden omaavan lipoproteiinikolesterolin (HDL-kolesteroli) muodossa.
- 30

- Näiden havaintojen jälkeen terapeuttisten aineiden etsiminen, jotka kontrolloivat seerumin kolesterolia, on
- 35 muuttunut yhdisteiden aikaansaamiseksi, jotka ovat selektiivisempiä vaikutuksessaan; s.o. aineet, jotka korottavat veren seerumin HDL-kolesterolin tasoja ja/tai alentavat LDL-kolesterolin tasoja. Vaikka tällaiset aineet ta-

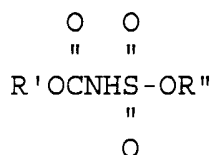
soittavat seerumin kolesterolitasoja, ne kontrolloivat vähän tai eivät ollenkaan ravinnon kolesterolin alkuabsorptiota kehossa suoliseinämän läpi.

- 5 Suoliston limakalvosoluissa ravinnon kolesterolili absorboituu vapaana kolesterolina, jonka on esteröidyttävä asyyli-KoA:kolesteroliasyyli transferaasi- (ACAT) entsyymin vaikutuksessa ennen kuin se pakkautuu kylomikroneihin, jotka vapautuvat sitten verivirtaan. Siten terapeuttiset aineet, jotka inhiboivat tehokkaasti ACATin vaikutuksen, estävät ravinnon kolesterolin absorboitumisen suolistossa verivirtaan tai kolesterolin uudelleenabsorboitumisen, joka on vapautunut aikaisemmin suolistoon kehon oman säätelyvaikutuksen kautta.

15

- Saksalaisessa patentissa 940,292 (15.3.1956, Farbwerke Hoechst AG) esitetään seuraavia yhdisteitä, joita voidaan käyttää tekstiiliapuaaineina, farmaseuttisina aineina ja pestisideinä. Patentissa ei selitetä mitään erityistä farmaseuttista käyttöä.

25

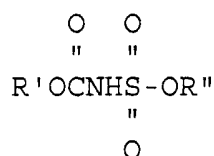


30

<u>R'</u>	<u>R''</u>
CH ₃	Ph
CH ₃	4-NO ₂ Ph
C ₂ H ₅	4-NO ₂ Ph
C ₄ H ₉	4-NO ₂ Ph
4-Cl-Ph	4-Cl-Ph
CH ₃	4-Cl-Ph

35

Julkaisussa Chem. Ber. 96, 56 - 67 (1963) esitetään seuraavan kaavan mukaisia yhdisteitä. Näiden yhdisteiden käyttöä ei ole selitetty.



5

<u>R'</u>	<u>R''</u>
CH ₃	4-Cl-Ph
CH ₃	4-NO ₂ Ph
10 C ₂ H ₅	4-NO ₂ Ph
i-C ₃ H ₇	4-Cl-Ph
n-C ₄ H ₉	4-NO ₂ Ph

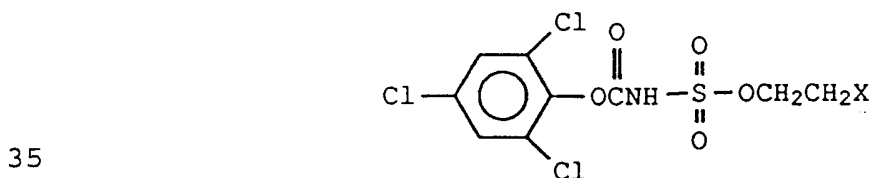
15 Julkaisussa Chem. Ber. 105, 2800 - 2804 (1972) esitetään seuraavan kaavan mukaisia yhdisteitä. Näiden yhdisteiden käyttöä ei ole selitetty.



20

<u>R'</u>	<u>R''</u>
25 2,4,6-triCl-Ph	CH ₃
2,6-di-Cl-4-Ph-Ph	n-C ₃ H ₇
3,5-di-Cl-4-Ph-Ph	-CH ₂ CH ₂ OCH ₃

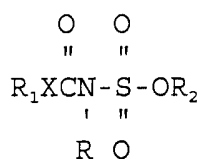
30 Julkaisussa Tetrahedron Letters esitetään seuraavat kaksi yhdistettä, joiden käyttöä ei ole selitetty.



35

X = Cl tai Br

40 Tämä keksintö koskee menetelmää seuraavan yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.



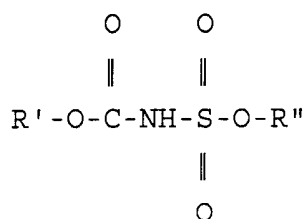
kaava I

5

jossa X on happi tai rikki, R on vety tai suora tai haaraunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä, ja R₁ ja R₂ merkitsevät

- 10 (a) fenyyliä, joka on substituoimaton tai substituoitu
1 - 3 substituentilla, joita ovat
- fenyyli,
 - 1 - 6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haaraunut alkyyliryhmä,
 - 15 - 1 - 6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haaraunut alkoksir ryhmä,
 - hydroksi,
 - fluori,
 - kloori,
 - 20 - bromi,
 - nitro tai
 - -(CH₂)_pNR₃R₄, jossa p on nolla tai yksi ja R₃ ja R₄ merkitsevät kumpikin vetyä tai suoraa tai haaraunutta, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää,
 - 25 (b) ryhmää -(CH₂)_s-Q, jossa s merkitsee lukua 0 - 3 ja Q on 5- tai 6-jäseninen monosyklinen tai fuusioitunut bisyklinen heterosykli, joka sisältää vähintään 1 - 4 typpi-, happi- tai rikkiatomia vähintään yhdessä rengasjäsnessä, tai
 - 30 (c) suoraa tai haaraunutta, 1 - 20 hiiliatomia sisältävää hiilivetyketjua, joka on tyydyttynyt edellyttäen, että toinen tähteistä R₁ tai R₂ on fenyyli tai substituoitu fenyyli ja poislukien kaavan

35



mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa

	<u>R'</u>	<u>R''</u>
5	CH ₃	Ph, 4-NO ₂ -Ph, 4-Cl-Ph tai 2,4,6-tri-Cl-Ph
	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph
	C ₂ H ₅	4-NO ₂ -Ph
	i-C ₃ H ₇	4-Cl-Ph
10	n-C ₄ H ₉	4-NO ₂ Ph
	2,4,6-tri-Cl-Ph	CH ₃
	2,6-di-Cl-4-Ph-Ph	n-C ₃ H ₇ .

15 Farmaseuttinen koostumus kolesterolin säätämiseksi voi sisältää vaikuttavan määrän edellä määritellyn yleisen kaavan I mukaista yhdistettä. Menetelmässä hyperkolesterolemian ja ateroskleroosin hoitamiseksi potilaalle annetaan vaikuttava määrä edellä määritellyn yleisen kaavan I mukaista yhdistettä yhdessä farmaseuttisesti hyväksyttävän kantoaineen kanssa.

25 Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet muodostavat oksisulfonyylikarbamaattien uuden luokan, jotka ovat ACAT-inhibiittoreita, jolloin niitä voidaan käyttää hyperkolesterolemian ja ateroskleroosin hoitamiseksi.

30 Yllä esitetyssä yleisessä kaavassa I suorien tai haarautuneiden, 1 - 20 hiiliatomia sisältävien tyydyttyneiden hiilivetyketjujen esimerkkeinä mainittakoon metyyli-, etyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyyli-, iso-butyyli-, tert-butyyli-, n-pentyyli-, isopentyyli-, n-heksyyli-, n-heptyyli-, n-oktyyli-, n-undekyyli-, n-dodekyyli-, n-heksadekyyli-, 2,2-dimetyylidodekyyli-, 2-tetradekyyli- ja n-oktadekyyli-ryhmät.

35

Suoria tai haarautuneita, 1 - 6 hiiliatomia sisältäviä alkoksiryhmiä ovat esimerkiksi metoksi, etoksi, n-propoksi, t-butoksi ja pentyylioksi.

- 5 Kaavassa I käytettyjen suorien tai haarautuneiden, 1 - 6 hiiliatomia sisältävien alkyyliryhmien esimerkkeinä mainittakoon metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyyli, n-pentyyli, n-butyyli ja tert-butyyli.
- 10 5- tai 6-jäseninen monosyklinen tai fuusioitunut bisyklinen heterosykli on monosyklinen tai fuusioitunut bisyklinen aromaattinen rengas, joka sisältää vähintään 1 - 4 heteroatomia vähintään yhdessä renkaassa, kuten typen, hapen tai rikin tai niiden yhdistelmän. Tällaisia hetero-
- 15 syklisiä ryhmiä ovat esimerkiksi tienyyli, bentsotienyyli, furanyyli, bentsofuranyyli, pyridyyli, pyrimidinyyli, pyridatsinyyli, pyratsinyyli, pyrrolyyli, pyratsolyyli, isotiatsolyyli, tiatsolyyli, oksatsolyyli, isoksatsolyyli, triatsolyyli, tetratsolyyli, imidatsolyyli, bentso-
- 20 tiatsolyyli, indolyyli, kinolinyyli, isokinolinyyli tai yhden typpiätomien sisältävien heterosyklisen N-oksidi.
- Etenkin tällainen heterosykli voi olla 2- tai 3-tienyyli, 2- tai 3-furanyyli, 2- tai 3- tai 4-pyridyyli tai -pyridyyli-N-oksidi, 2-, 4- tai 5-pyrimidinyyli, 3- tai 4-pyridatsinyyli, 2-pyratsinyyli, 2-pyratsinyyli-N-oksidi, 2-
- 25 tai 3-pyrrolyyli, 3-, 4- tai 5-pyratsolyyli, 2-, 4- tai 5-oksatsolyyli, 2-, 4- tai 5-tiatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isoksatsolyyli, 3-, 4- tai 5-isotiatsolyyli, 5-tetratsolyyli, 3- tai 5-(1,2,4-)triatsolyyli, 4- tai 5-(1,2,3-)triatsolyyli, 2-, 4- tai 5-imidatsolyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- tai 7-indolyyli, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-kinolinyyli, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- tai 8-isokinolinyyli, 2-, 4-, 5-, 6- tai 7-bentsotiatsolyyli tai 2-, 3-, 4-, 5-, 6-
- 35 tai 7-bentsotienyyli.

Tämän keksinnön osana on myös menetelmä kaavan I mukais-
ten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen
valmistamiseksi.

- 5 Emässuolat voidaan muodostaa kaavan I yhdisteistä saatta-
malla viimeksi mainitut reagoimaan sopivan ei-toksisen,
farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen yhden ekvivalentin
kanssa ja haihduttamalla tämän jälkeen reaktioon käytetty
liuotin ja kiteyttämällä tarvittaessa suola uudelleen.
- 10 Kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan ottaa talteen emäs-
suoloista saattamalla suola reagoimaan sopivan hapon,
kuten bromivetyhapon, kloorivetyhapon tai etikkahapon
vesiliuoksen kanssa.
- 15 Sopivia emäksiä tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden
emässuolojen valmistamiseksi ovat amiinit, kuten trietyy-
liamiini tai dibutyylimamiini, tai alkalimetalliemäkset ja
maa-alkalimetalliemäkset. Edullisia alkalimetallihydrok-
sideja ja maa-alkalimetallihydroksideja suolanmuodostaji-
20 na ovat litiumin, natriumin, kaliumin, magnesiumin tai
kalsiumin hydroksidit. Emästen luokka, joka sopii ei-tok-
sisten farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen muodosta-
miseen, on farmaseuttisten valmisteiden alan ammattihen-
kilöiden hyvin tuntema. Ks. esimerkiksi Stephen N. Berge,
25 et al, J. Pharm. Sci. 66, 1 - 19 (1977).

- Sopivia happoja tämän keksinnön mukaisten, emäksisen ryh-
män sisältävien yhdisteiden happosuolojen muodostamiseksi
ovat esimerkiksi etikka-, bentsoe-, bentseenisulfony-,
30 viini-, bromivety-, kloorivety-, sitruuna-, fumaari-,
glukoni-, glukuroni-, glutamiini-, maito-, omena-, male-
iini-, metaanisulfony-, pamoe-, salisyyli-, steariini-,
meripihka-, rikki- ja viinihapot rajoittamatta niitä
välttämättä näihin. Happoadditiosuolat muodostetaan alal-
35 la hyvin tunnetuilla menetelmillä.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voivat esiintyä myös erilaisissa stereoisomeerisissä muodoissa yhdisteessä esiintyvien asymmetristen keskusten läsnäolon johdosta. Keksinnön mukaisesti voidaan valmistaa kaikki
5 yhdisteiden stereoisomeeriset muodot samoin kuin niiden seokset, mukaanlukien raseemiset seokset.

Edelleen tämän keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet voivat esiintyä solvatoitumattomissa samoin kuin solva-
10 toituneissa muodoissa farmaseuttisesti hyväksyttävien liuottimien, kuten veden, etanolin ja vastaavien kanssa. Yleensä solvatoituneita muotoja pidetään yhtäläisinä solvatoitumattomien muotojen kanssa tämän keksinnön tarkoituksia varten.

15 Kaavan I edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa toinen tähteistä R_1 ja R_2 on fenyyli ja etenkin fenyyli, joka on disubstituoitu 2,6-asemissa. Etenkin sekä R_1 että R_2 merkitsevät fenyyliä, joka on disubstituoitu 2,6-asemissa.

20 Kuten on osoitettu taulukon 1 arvoilla, tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaita asyyli-KoA:kolesteroli-asyylitransferaasi- (ACAT) entsyymien inhibiittoreita ja siten niitä voidaan käyttää kolesterolin esteröitymisen ja kulkeutumisen inhiboimiseksi suoliston soluseinämien poikki. Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan siten käyttää farmaseutisissa valmisteissa hyperkolesterolemian tai ateroskleroosin hoitamiseksi.

30 Tämän keksinnön mukaisesti valmistettujen esimerkkiyhdisteiden kyky inhiboida ACAT mitattiin käyttämällä *in vitro*-testiä, jonka ovat esittäneet yksityiskohtaisemmin F. J. Field ja R. G. Salone julkaisussa Biochemica et Biophysica 712:557-570 (1982). Testi analysoi testiyhdisteen kyvyn inhiboida kolesterolin asyloitumista oleiinihapolla mittaamalla radioleimatun kolesterolioleaatin

35

määrä, joka muodostuu radioleimatusta oleiinihaposta, kudospreparaatissa, joka sisältää kaniinin suolimikrosomeja.

- 5 Arvot on esitetty taulukossa 1, jossa ne on ilmaistu IC_{50} -arvoina, s.o. testiyhdisteen konsentraationa, joka tarvitaan entsyymin aktiivisuuden inhiboimiseksi 50 %:illa.

Taulukko 1

5	Esimerkki	IAI IC ₅₀ (μM)
10	1	29
	2	90
	3	95
	4	52
	5	13
15	6	> 100
	7	40
	8	13
	9	12
	10	> 10
20	17	> 50
	18	> 50
	19	> 50
	20	50
	21	> 50
25	22	38
	23	10
	24	50
	25	6,4
	26	30
30	27	3,3
	28	5,2
	30	48
	31	63

Eräässä *in vivo*-testissä nimeltään APCC koiraspuoliset Sprague-Dawley-rotat (200 - 225 g) jaettiin satunnaisesti käsittelyryhmiksi ja niille annettiin klo 16.00 joko apuainetta (CMC/Tween) tai yhdisteiden suspensioita apuaineessa. Normaali ravinto korvattiin sitten runsasrasvai-

sella, runsaskolesterolisella ravinnolla (nimitys PCC), joka sisälsi 0,5 % koolihappoa. Rotat käyttivät tätä ravintoa mielin määrin yön ajan ja sitten ne tapettiin klo 8.00 verinäytteiden saamiseksi kolesterolianalyysiä varten käyttämällä vakiomenetelmiä. Statistiset erot keskimääräisten kolesteroliarvojen välillä saman apuaineen suhteen määritettiin käyttämällä varianssianalyysiä ja sitten "Fisher's least significant"-testiä. Tämän kokeen tulokset tämän keksinnön mukaisesti valmistetuille esimerkkiyhdisteille on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2

	Yhdiste esi- merkistä	%-muutos (mg/dl)
5	1	-70
	2	-65
	3	-56
	4	-65
10	5	-62
	7	-52
	8	-68
	9	-70
	10	-69
15	17	-26
	18	-58
	19	-70
	20	-11
	21	-61
20	22	+9
	23	-59
	24	-55
	25	-10
	26	-18
25	27	-72
	28	-65
	30	-9
	31	-64

30

Terapeuttisessa käytössä aineina hyperkolesterolemian tai ateroskleroosin hoitamiseksi kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja annetaan potilaalle 250 - 3000 mg/päivä. Normaalille, n. 70 kg painavalle aikuisille ihmiselle tämä merkitsee 5 - 40 mg/kg:n annostusta päivää kohden. Käytettyä erityistä annostusta voidaan tietenkin vaihdella riippuen potilaan

35

tarpeista, hoidettavan tilan vakavuudesta ja käytettävän yhdisteen vaikutuksesta. Erityiseen tilanteeseen optimaalisten annostusten määrittäminen on alalla tunnettua.

- 5 Farmaseuttisten koostumusten valmistamiseksi tämän keksinnön mukaisesti valmistetuista yhdisteistä inertit, farmaseuttisesti hyväksyttävät kantoaineet voivat olla joko kiinteitä tai nestemäisiä. Kiinteät valmisteet käsittävät jauheita, tabletteja, dispergoituvia rakeita, kapsелеita ja tärkkelyskapsелеita.

- Kiinteä kantoaine voi käsittää yhden tai useamman aineen, jotka voivat toimia myös laimentimina, makuaineina, liu-koiseksi tekevinä aineina, voiteluaineina, suspendointi-aineina, sideaineina tai tabletin hajotusaineina; se voi olla myös kapselointimateriaalia.

- Jauheissa kantoaine on hienojakoinen kiintoaine, joka voi olla sekoitettuna hienojakoisen aktiivisen komponentin kanssa. Tableteissa aktiivinen komponentti voi olla sekoitettuna kantoaineen kanssa, jolla on tarvittavat sitomiso-ominaisuudet, sopivissa suhteissa ja puristettuna haluttuun muotoon ja kokoon.

- 25 Jauheet ja tabletit sisältävät edullisesti n. 5 - n. 70 paino-% aktiivista aineosaa. Sopivia kantoaineita ovat magnesiumdikarbonaatti, magnesiumstearaatti, talkki, laktoosi, sokeri, pektiini, dekstriini, tärkkelys, tragantti, metyyliiselluloosa, natriumkarboksimeyyliiselluloosa, alhaisessa lämpötilassa sulava vaha, kaakaovoi ja vastaavat.

- Käsite "valmiste" sisältää aktiivisen yhdisteen ja kantoaineena käytetyn kapselointimateriaalin yhdistelmän kapselin muodostamiseksi, jossa aktiivinen komponentti (muiden kantoaineiden kanssa tai ilman niitä) on ympäröity

kantoaineella, joka on siten yhteydessä siihen. Samoin tähän sisältyvät tärkkelyskapselit.

Tabletit, jauheet, tärkkelyskapselit ja kapselit voidaan
5 käyttää kiinteissä, oraaliseen käyttöön sopivissa annos-
tusmuodoissa.

Nestemäisiä valmisteita ovat liuokset, suspensiot tai
emulsiot, jotka sopivat oraaliseen käyttöön. Oraaliseen
10 käyttöön tarkoitettut vesiliuokset voidaan valmistaa
liuottamalla aktiivinen yhdiste veteen ja lisäämällä ha-
luttaessa sopivia makuaineita, väriaineita, stabilointi-
aineita ja sakeutusaineita. Oraaliseen käyttöön tarkoi-
tettuja vesisuspensioita voidaan valmistaa dispergoimalla
15 hienojakoinen aktiivinen komponentti veteen yhdessä vis-
koosin materiaalin, kuten luonnon- tai synteettisten ku-
mien, hartsien, metyyliiselluloosan, natriumkarboksime-
tyyliiselluloosan ja muiden farmaseuttisella alalla tunnettu-
jen suspendointiaineiden kanssa.

20 Farmaseuttinen valmiste on edullisesti yksikköannostus-
muodossa. Tällaisessa muodossa valmiste on jaettu yksik-
köannoksiksi, jotka sisältävät sopivia määriä aktiivista
komponenttia. Yksikköannostusmuotona voi olla pakattu
25 valmiste, joka sisältää erillisiä määriä valmistetta,
esimerkiksi pakattuja tabletteja, kapseleita ja jauheita
pienpulloissa tai ampulleissa. Yksikköannostusmuoto voi
olla myös itse kapseli, tärkkelyskapseli tai tabletti tai
se voi olla sopiva määrä näitä pakattuja muotoja.

30 Tämän keksinnön mukaisesti yhdisteet valmistetaan kaa-
viossa I esitetyllä tavalla, jolloin tähteillä X, R, R₁ ja
R₂ on kaavan I yhteydessä määritellyt merkitykset.

35 Kaavan R₁XH mukainen alkoholi tai tioli saatetaan reagoi-
maan kloorisulfonyyli-isosyanaatin kanssa inertissä or-
gaanisessa liuottimessa, kuten THF:ssä, Et₂O:ssa tai

CH₂Cl₂:ssa huoneen lämpötilassa tai edullisesti kylmemmäs-
sä ($\leq 0^{\circ}\text{C}$:ssa). Saatava kloorisulfonyylikarbamaatti tai
-karbamotioaatti voidaan saostaa liuoksesta tai se voi-
daan trituroida ei-polaarisella liuottimella, kuten hek-
saaneilla. Kloorisulfonyylikarbamaatti tai -karbamotio-
aatti voidaan eristää tai se voidaan käyttää sellaisenaan
ja saattaa reagoimaan kaavan R₂OH mukaisen alkoholin kans-
sa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten THF:ssä,
Et₂O:ssa tai CH₂Cl₂:ssa ympäristön lämpötilassa haponpois-
tajan, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa. Näin muodos-
tettu oksisulfonyylikarbamaatti voidaan muuntaa emäs-
suolaksi saattamalla reagoimaan sopivan metalli- tai
amiiniemäksen kanssa. Emässuola voidaan sitten saattaa
reagoimaan sopivan alkylointiaineen, kuten R-I:n kanssa,
jossa tähteellä R on yllä määriteltä merkitys, mutta R on
muu kuin vety ja I on jodi.

Tiolit ja alkoholit, R₁XH ja R₂OH, joita käytetään tämän
keksinnön mukaisesti yhdisteiden valmistamiseksi, ovat
alalla tunnettuja tai ne voidaan valmistaa alalla ylei-
sesti tunnetuilla menetelmillä.

Alla olevat erityiset esimerkit havainnollistavat yleisen
kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta.

25

ESIMERKKI 1

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli[[2,6-bis(1-metyylietyy-
li)fenoksi]sulfonyyli]karbamaatin synteesi

30 Liuos, jossa oli 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli(kloo-
risulfonyyli)karbamaattia (16,0 g, 50 mmoolia) 150 ml:ssa
THF:ää, lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa N₂:n
atmosfäärissä liuokseen, jossa oli 2,6-di-isopropyyli-
fenolia (8,92 g, 50 mmoolia) ja trietyyliamiinia (7,0 ml,
35 50 mmoolia) 200 ml:ssa THF:ää. Seosta sekoitettiin 16
tunnin ajan, se konsentroitiin tyhjössä ja jäännös jaet-
tiin H₂O:n ja CH₂Cl₂:n välillä. Orgaaninen kerros kuiva-

tettiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljyinen ruskea kiintoaine. Öljyinen kiintoaine otettiin seokseen, jossa oli 10 % EtOAc:tä ja heksaaneja, liuotin dekantoihin pois öljyisistä epäpuhtauksista ja sitten haihdutettiin, jolloin saatiin kellertävä kiintoaine. Kiintoainetta trituroitiin heksaanien kanssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sp. 124 - 128°C.

ESIMERKKI 2

10 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli(fenoksisulfonyyli)karbamaatin synteesi

Liuos, jossa oli 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli(kloorisulfonyyli)karbamaattia (10,0 g, 27,6 mmoolia) 120 ml:ssa THF:ää, lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa N_2 :n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli fenolia (2,60 g, 27,6 mmoolia) ja trietyyliamiinia (3,85 ml, 27,6 mmoolia) 200 ml:ssa THF:ää. Seosta sekoitettiin 16 tunnin ajan, konsentroitiin ja jaettiin H_2O :n ja EtOAc:n välillä. Orgaaninen kerros kuivatettiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin keltainen öljy, jota trituroitiin heksaanien kanssa, jolloin saatiin kellertävä kiintoaine. Tämän kiintoaineen kromatografia (SiO_2 , 5 % EtOAc/heksaaneja) tuotti otsikkoyhdisteen (5,64 g), sp. 122 - 125°C.

ESIMERKKI 3

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli[(heksyylioksi)sulfonyyli]karbamaatin synteesi

30 Liuos, jossa oli 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli(kloorisulfonyyli)karbamaattia (5,0 g, 13,8 mmoolia) 80 ml:ssa THF:ää, lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa N_2 :n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli n-heksanolia (1,41 g, 13,8 mmoolia) ja ylimäärä trietyyliamiinia (~ 3 ml) 80 ml:ssa THF:ää. Seosta sekoitettiin 16 tunnin ajan ja sitten se konsentroitiin tyhjässä. Jäännös

jaettiin 1N HCl:n ja EtOAc:n välillä ja EtOAc-kerros kuivatettiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kirkas öljy, jota trituroitiin heksaanien kanssa, jolloin saatiin 2,97 g otsikkoyhdistettä valkoisena kiintoaineena, sp. 118 - 121°C.

ESIMERKKI 4

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli-[(dodekyylioksisulfonyyli)karbamaatin synteesi

10

Kun esimerkin 3 yleisessä menetelmässä käytettiin sopiva määrä n-dodekyylialkoholia n-heksanolin sijasta, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 85 - 87°C.

15 ESIMERKKI 5

Dodekyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]karbamaatin synteesi

10 Liuos, jossa oli n-dodekyyli(kloorisulfonyyli)karbamaattia (5,0 g, 15,2 mmoolia) 80 ml:ssa THF:ää, lisättiin tipoittain huoneen lämpötilassa N_2 :n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli 2,6-di-isopropyylifenolia (2,72 g, 15,2 mmoolia) ja ylimäärä trietyyliamiinia 100 ml:ssa THF:ää. Seosta sekoitettiin 16 tunnin ajan ja sitten se konsent-

25 roitiin tyhjössä. Jäännös jaettiin 1N HCl:n ja EtOAc:n välillä. Orgaaninen kerros kuivatettiin MgSO_4 :llä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin kirkas öljy. Kromatografia (SiO_2 , 5 % EtOAc/heksaaneja) tuotti 4,26 g otsikkoyhdistettä vahamaisena kiintoaineena, sp. 32 -

30 35°C.

ESIMERKKI 6

Metyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]karbamaatti

35

Kun esimerkin 5 yleisessä menetelmässä n-dodekyyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin sijasta käytettiin sopiva määrä

metyyli(kloorisulfonyyli)karbamaattia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 92 - 95°C.

ESIMERKKI 7

- 5 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli[(heksyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti

Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyyli-fenolin sijasta käytettiin sopiva määrä n-heksanolia, 10 saatiin otsikkoyhdiste, sp. 110 - 111°C.

ESIMERKKI 8

- 15 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli[(dodekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti

Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyyli-fenolin sijasta käytettiin sopiva määrä n-dodekanolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 69 - 72°C.

20 ESIMERKKI 9

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

- 25 Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli(kloorisulfonyyli)karbamaattia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 109 - 114°C.

30 ESIMERKKI 10

[1,1':3',1"-terfenyl]-2'-yyli[(dodekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti

- 35 Liuos, jossa oli [1,1':3',1"-terfenyl]-2'-yyli(kloorisulfonyyli)karbamaattia (5,0 g, 12,9 mmoolia) 75 ml:ssa THF:ää, lisättiin tipoittain ~ 15°C:ssa N₂:n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli n-dodekyylialkoholia (2,4 g, 12,9

mmoolia) ja trietyyliamiinia (1,3 g, 12,9 mmoolia) 100 ml:ssa THF:ää. Seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan 16 tunnin kuluessa, sitten se konsentroitiin tyhjössä ja jaettiin H₂O:n ja EtOAc:n välillä. EtOAc-kerros kuivatettiin MgSO₄:llä ja haihdutettiin, jolloin saatiin valkoinen kiintoaine. Kromatografia (SiO₂, 10 % EtOAc/heksaaneja) tuotti 2,95 g otsikkoyhdistettä, sp. 124 - 126°C.

Seuraavat esimerkit 11 - 16 esittävät karbamaattien synteesiä, joita voidaan käyttää kaavan I mukaisten lopputuotteiden valmistamiseksi.

ESIMERKKI 11

Metyyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin synteesi (vrt. Org. Syn. 56, 40 (1977))

Liuos, jossa oli metanolia (10,2 ml, 252 mmoolia) 15 ml:ssa tolueenia, lisättiin tipoitain 0°C:ssa liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (22,0 ml, 252 mmoolia) 75 ml:ssa tolueenia. Seos poistettiin jäähdytyslauteesta ja sitä sekoitettiin puolen tunnin ajan huoneen lämpötilassa, sitten se jäähdytettiin 0°C:seen ja siihen lisättiin 65 ml jääkylmiä heksaaneja. Valkoinen sakka kerättiin suodattamalla ja pestiin kaksi kertaa pienellä määrällä kylmiä heksaaneja ja kuivatettiin tyhjössä, jolloin saatiin 33,0 g valkoista kiintoainetta, sp. 72 - 74°C.

ESIMERKKI 12

Dodekyyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin synteesi (R. Graf, Chem. Ber., 96, 56 (1963))

Liuos, jossa oli n-dodekyylialkoholia (10,7 g, 57,4 mmoolia) 100 ml:ssa Et₂O:ta, lisättiin tipoitain ~ 15°C:ssa N₂:n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (5,0 ml, 57,4 mmoolia) 100 ml:ssa Et₂O:ta. Saatua seosta sekoitettiin 2 tunnin ajan ja konsentroi-

tiin tyhjössä. Jäännöstä trituroitiin kylmillä heksaaneilla, jolloin saatiin valkoinen kiintoaine, joka kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 19,12 g valkoista kiintoainetta, sp. 62 - 63°C.

5

ESIMERKKI 13

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin synteesi (vrt. Phosphorus and Sulfur, 19, 167 (1984))

10

Liuos, jossa oli 2,6-di-isopropyyli-fenolia (37,1 ml, 0,2 moolia) 200 ml:ssa Et₂O:ta, lisättiin tipoittain -15°C:ssa liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (17,4 ml, 0,2 moolia) 200 ml:ssa Et₂O:ta, sitten se varastoitiin -15°C:ssa N₂:n atmosfäärissä 16 tunnin ajaksi ja sitten se konsentroitiin, jolloin saatiin oranssi öljy, jota trituroitiin heksaaneilla ja joka kerättiin nopeasti suodattamalla, jolloin saatiin 55,64 g (87 %) tuotetta valkoisena kiintoaineena.

20

ESIMERKKI 14

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin synteesi (vrt. Phosphorus and Sulfur, 19, 167 (1984))

25

Liuos, jossa oli 2,6-di-t-butyyli-fenolia (20,63 g, 0,1 moolia) 100 ml:ssa Et₂O:ta, lisättiin tipoittain -15°C:ssa (asetoni/jäähaude) N₂:n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (8,7 ml, 0,1 moolia) 100 ml:ssa Et₂O:ta, sekoitettiin 1 tunnin ajan ja sitten se konsentroitiin tyhjössä, jolloin saatiin paksu geeli. Sitten sitä trituroitiin heksaaneilla ja se suodatettiin, jolloin saatiin 28,60 g (82 %) otsikkoyhdistettä valkoisena kiintoaineena, sp. 135 - 137°C.

35

ESIMERKKI 15

5 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin synteesi (vrt. Phosphorus and Sulfur, 19, 167 (1984))

10 Liuos, jossa oli 2,6-di-t-butyyli-4-metyylifenolia (22,04 g, 0,1 moolia) 100 ml:ssa Et₂O:ta, lisättiin tipoittain -15°C:ssa N₂:n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (8,7 ml, 0,1 moolia) 100 ml:ssa Et₂O:ta. Saatua geeliä sekoitettiin 2 tunnin ajan, sitten se konsentroitiin ja sitä trituroitiin heksaaneilla, jolloin saatiin 26,82 g (74 %) otsikkoyhdistettä valkoisena kiintoaineena.

15

ESIMERKKI 16

[1,1':3',1"-terfenyl]-2'-yyli(kloorisulfonyyli)karbamaatin synteesi

20 Liuos, jossa oli 2,6-difenyylifenolia (25,0 g, 0,101 moolia) 250 ml:ssa Et₂O:ta, lisättiin tipoittain -15°C:ssa N₂:n atmosfäärissä liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (9,7 ml, 0,112 moolia) 100 ml:ssa heksaaneja. Saadun valkoisen suspension annettiin lämmetä huoneen
25 lämpötilaan 2 tunnin kuluessa ja sitten se konsentroitiin tyhjössä ja trituroitiin jääkylmillä heksaaneilla. Tyhjösuodatus tuotti 41,28 g valkoista kiintoainetta, sp. 159 - 162°C.

30 Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa noudattamalla esimerkin 3 yleistä menetelmää ja käyttämällä sopivaa karbamaattia ja alkoholia:

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-[[2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]karbamaatti,
35 2,6-dimetyylifenyyli-[(2,6-dimetyylifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti,

- 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(2,6-dimetyylifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti,
2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-[(2,6-dimetyylifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti,
5 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-(dodekyylioksisulfonyyli)karbamaatti,
2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(1-metyylitridekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti,
2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-[(1-metyylitridekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti,
10 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(1-metyyliundekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti,
2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-[(1-metyyliundekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti,
15 2,4,6-trimetoksifenyyli-[(2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi)sulfonyyli]karbamaatti,
2,4,6-trimetoksifenyyli-(dodekyylioksisulfonyyli)karbamaatti,
2,4,6-trimetoksifenyyli-[(1-metyylitridekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti,
20 2,4,6-trimetoksifenyyli-[(1-metyyli(undekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti,
2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(2,4,6-trimetoksifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti ja
25 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-[(2,4,6-trimetoksifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti.

ESIMERKKI 17

- 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli(fenoksisulfonyyli)karbamaatti
30

Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyyli-
lifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä fenolia, saatiin
otsikkoyhdiste, sp. 100 - 104°C.

ESIMERKKI 18

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(2,6-dimetyylifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

5

Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyy-lifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,6-dimetyyli-fenolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 134 - 137°C.

10 ESIMERKKI 19

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(2,6-dimetoksifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

15 Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyy-lifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,6-dimetoksi-fenolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 132 - 133°C.

ESIMERKKI 20

20 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(2,4-difluorifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

25 Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyy-lifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,4-difluori-fenolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 78 - 81°C.

ESIMERKKI 21

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(2,4,6-trimetoksifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

30 Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyy-lifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,4,6-trimetok-sifenolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 130 - 132°C.

ESIMERKKI 22

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(2,6-difluorifenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

- 5 Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyyllifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,6-difluorifenolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 137 - 142°C.

ESIMERKKI 23

- 10 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(heksadekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti

- Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyyllifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä heksadekanolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 69 - 72°C.

ESIMERKKI 24

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

- 20 Kun esimerkin 1 yleisessä menetelmässä 2,6-di-isopropyyllifenolin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenolin natriumsuolaa, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 173 - 176°C.

25

ESIMERKKI 25

2,6-dimetoksifenyyli-[(2,6-dimetoksifenoksi)sulfonyyli]karbamaatin synteesi

- 30 Liuos, jossa oli trietyyliamiinia (4,97 ml, 36 mmoolia) ja 2,6-dimetoksifenolia (10,0 g, 65 mmoolia) 100 ml:ssa THF:ää, lisättiin tiipoittain 0°C:ssa liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia (2,96 ml, 34 mmoolia) 100 ml:ssa THF:ää. Saadun seoksen annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 16 tunnin ajan. Konsentroidtiin tyhjössä ja jaettiin 1N HCl:n ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros kuivatettiin MgSO₄:llä ja haih-
- 35

dutettiin, jolloin saatiin ruskea kiintoaine. Uudelleen-
kiteytys heksaaneista tuotti otsikkoyhdisteen, sp. 167 -
170°C.

5 ESIMERKKI 26

2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-[(2,6-bis(1,1-dime-
tyylietyyli)fenoksi)sulfonyyli]karbamaatti

10 Kun esimerkin 25 yleisessä menetelmässä 2,6-dimetoksi-
fenolin sijasta käytettiin sopiva määrä 2,6-bis(1,1-dime-
tyylietyyli)fenolia, saatiin otsikkoyhdiste, sp. 195 -
197°C.

ESIMERKKI 27

15 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyy-
li)fenoksi)sulfonyyli]karbamaatti-2-hydroksi-N,N,N-trime-
tyylietaaniaminiumsulan synteesi

20 Liuos, jossa oli 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[2,6-
bis(1-metyylietyyli)fenoksi)sulfonyyli]karbamaattia (5,0
g, 10,8 mmoolia) 75 ml:ssa THF:ää, lisättiin tipoittain
vesiliuokseen, jossa oli koliinibikarbonaattia (3,98 g,
45%:inen liuos, 10,8 mmoolia). Lisäyksen päätyttyä reak-
tioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 1/2 tunnin
25 ajan, jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja haihdutettiin,
jolloin saatiin paksu öljy. Triturointi Et₂O:lla tuotti
otsikkoyhdisteen, sp. 139 - 141°C.

ESIMERKKI 28

30 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyy-
li)fenoksi)sulfonyyli]karbamaatti-mononatriumsulan syn-
teesi

35 Liuos, jossa oli 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[2,6-
bis(1-metyylietyyli)fenoksi)sulfonyyli]karbamaattia (20,0
g, 43,3 mmoolia) 200 ml:ssa THF:ää, lisättiin tipoittain
0°C:ssa typen atmosfäärissä suspensioon, jossa on hek-

saanilla pestyä natriumhydridiä (1,73 g, 60%:inen disper-
sio mineraaliöljyssä, 43,3 mmoolia) 100 ml:ssa THF:ää.
Lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin 2 tunnin
ajan. Suodatettiin, konsentroitiin ja liuotettiin uudel-
5 leen 300 ml:aan vettä. Vesiseos suodatettiin ja konsent-
roititiin noin puoleen alkuperäisestä määrästä. Lyofi-
lisointi tuotti otsikkoyhdisteen, sp. 247 - 250°C.

ESIMERKKI 29

10 S-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli(kloorisulfonyyli)karba-
motioaatin synteesi

Liuos, jossa oli 2,6-di-isopropyylitiofenolia 125 ml:ssa
heksaania, lisättiin tipoittain -15°C:ssa typen atmosfää-
15 rissä liuokseen, jossa oli kloorisulfonyyli-isosyanaattia
100 ml:ssa heksaania. Sekoitettiin 4 tunnin ajan ja suo-
datettiin, jolloin saatiin otsikkoyhdiste kellertävänä
kiintoaineena, sp. 119 - 121°C.

20 ESIMERKKI 30

S-[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli]-[(dodekyylioksi)sul-
fonyyli]karamotiotiatin synteesi

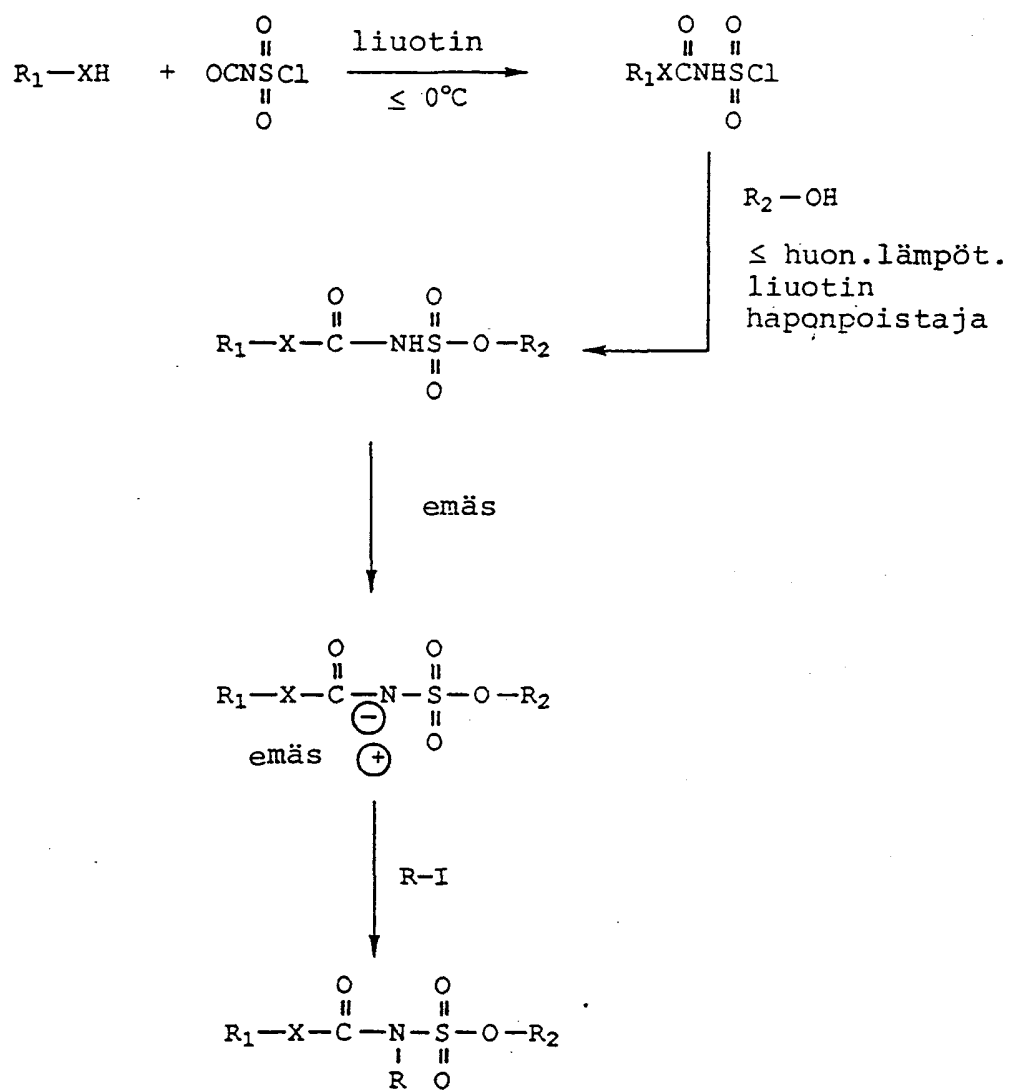
Liuos, jossa oli S-2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli(kloo-
25 risulfonyyli)karamotioaattia (3,0 g, 9,0 mmoolia) 50
ml:ssa THF:ää, lisättiin tipoittain -15°C:ssa typen at-
mosfäärissä liuokseen, jossa oli dodekyylialkoholia (1,66
g, 9,0 mmoolia) ja trietyyliamiinia (0,9 g, 9,0 mmoolia)
100 ml:ssa THF:ää. Annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan
30 ja sekoitettiin 16 tunnin ajan. Konsentroitiin tyhjössä
ja jaettiin veden ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen
kerros kuivatettiin (MgSO₄), suodatettiin ja haihdutet-
tiin, jolloin saatiin kirkas öljy. Kromatografointi tuot-
ti otsikkoyhdisteen valkoisena kiintoaineena, sp. 83 -
35 84°C.

ESIMERKKI 31

2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli)-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]metyylikarbamaatin synteesi

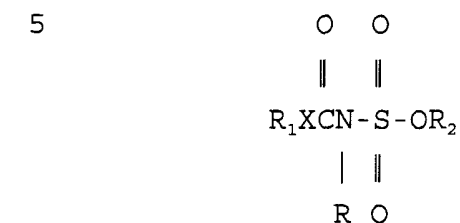
- 5 Liuosta, jossa oli 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]karbamaattia (5,0 g, 10,8 mmoolia) ja metyylijodidia (1,69 g, 11,9 mmoolia) 100 ml:ssa asetonitriiliä, sekoitettiin -15°C:ssa typen atmosfäärissä. Lisättiin 1,8-diatsabisyklo[5.4.0]undek-7-
10 eeniä (1,78 ml, 11,9 mmoolia) yhtenä annoksena ja saatu liuos lämmitettiin huoneen lämpötilaan ja sitä sekoitettiin 16 tunnin ajan. Konsentroidiin tyhjössä ja jäännös jaettiin 1N HCl:n ja etyyliasetaatin välillä. Orgaaninen kerros kuivatettiin MgSO₄:n päällä, suodatettiin ja haihdutettiin, jolloin saatiin oranssi öljy. Trituroitiin
15 heksaanilla, jolloin saatiin kellertävä kiintoaine. Uudelleenkiteytys etyyliasetaatti/heksaaneista (1:9) tuotti otsikkoyhdisteen, sp. 95 - 101°C.

KAAVIO I



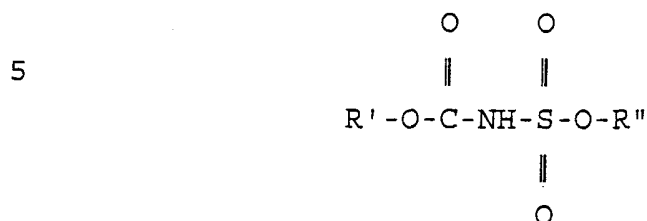
Patenttivaatimukset

1. Menetelmä kaavan I



- mukaisten ACAT-inhibiittoreina käyttökelpoisten oksosulfonyylikarbamaattien ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, jossa kaavassa X on happi tai rikki, R on vety tai suora tai haarautunut, 1 - 8 hiiliatomia sisältävä alkyyliryhmä ja R₁ ja R₂ merkitsevät
- (a) fenyyliä, joka on substituoimaton tai substituoitu 1 - 3 substituentilla, joita ovat
- fenyyli,
 - 1 - 6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkyyliryhmä,
 - 1 - 6 hiiliatomia sisältävä, suora tai haarautunut alkoksiiryhmä,
 - hydroksi,
 - fluori,
 - kloori,
 - bromi,
 - nitro tai
 - -(CH₂)_pNR₃R₄, jossa p on nolla tai yksi ja R₃ ja R₄ merkitsevät kumpikin vetyä tai suoraa tai haarautunutta, 1 - 4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää,
- (b) ryhmää -(CH₂)_s-Q, jossa s merkitsee lukua 0 - 3 ja Q on 5- tai 6-jäseninen monosyklinen tai fuusioitunut bisyklinen heterosykli, joka sisältää vähintään 1 - 4 typpi-, happi- tai rikkiatomia vähintään yhdessä rengasjäsnessä, tai
- (c) suoraa tai haarautunutta, 1 - 20 hiiliatomia sisältävää hiilivetyketjua, joka on tyydyttynyt, edellyttäen,

että toinen tähteistä R_1 tai R_2 on fenyyli tai substituoi-
tu fenyyli, ja poislukien kaavan



10 mukaiset yhdisteet, jossa kaavassa

<u>R'</u>	<u>R''</u>
CH ₃	Ph, 4-NO ₂ -Ph, 4-Cl-Ph tai
	2,4,6-tri-Cl-Ph
15 4-Cl-Ph	4-Cl-Ph
C ₂ H ₅	4-NO ₂ -Ph
i-C ₃ H ₇	4-Cl-Ph
n-C ₄ H ₉	4-NO ₂ Ph
20 2,4,6-tri-Cl-Ph	CH ₃
2,6-di-Cl-4-Ph-Ph	n-C ₃ H ₇ ,

25 **tunnettu** siitä, että kaavan $R_1\text{XH}$ mukainen alkoholi tai
tioli, jossa tähteillä R_1 ja X on yllä määritellyt merki-
tykset, saatetaan reagoimaan kloorisulfonyyli-isosyanaa-
tin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, jolloin
saadaan kaavan



35 mukainen välituote, joka saatetaan reagoimaan kaavan $R_2\text{OH}$
mukaisen alkoholin kanssa, jossa tähteellä R_2 on yllä mää-
ritelty merkitys, inertissä orgaanisessa liuottimessa

ympäristön lämpötilassa haponpoistajan läsnäollessa, ja kun halutaan farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, saatu yhdiste saatetaan reagoimaan farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen tai hapon kanssa, ja haluttaessa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R on muu kuin vety, farmaseuttisesti hyväksyttävä emässuola saatetaan reagoimaan sopivan alkylointiaineen kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
10 siitä, että valmistetaan
2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]karbamaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
15 siitä, että valmistetaan
2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli(fenoksisulfonyyli)karbamaatti.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
20 siitä, että valmistetaan
2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli-[(heksyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
25 siitä, että valmistetaan
2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)-4-metyylifenyyli-[(dodekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti,

6. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
30 siitä, että valmistetaan
dodekyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]-karbamaatti.

7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu**
35 siitä, että valmistetaan
metyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]karbamaatti.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(heksyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti.

5

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 2,6-bis(1-metyylietyyli)fenyyli-[(dodekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti.

10

10. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan 2,6-bis(1,1-dimetyylietyyli)fenyyli-[[2,6-bis(1-metyylietyyli)fenoksi]sulfonyyli]karbamaatti.

15

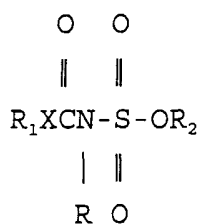
11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, **tunnettu** siitä, että valmistetaan [1,1':3',1"-terfenyl]-2'-yyli-[(dodekyylioksi)sulfonyyli]karbamaatti.

20

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av som ACAT-inhibitorer användbara oxosulfonylkarbamater med formeln I

25



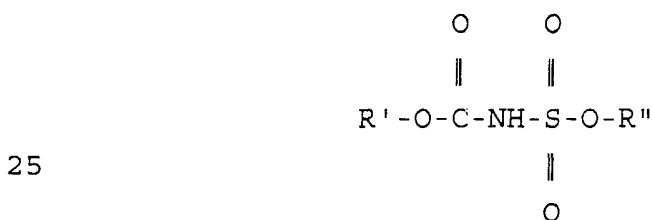
30

och farmaceutiskt godtagbara salter därav, i vilken formel X är syre eller svavel, R är väte eller en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 8 kolatomer och R₁ och R₂ betecknar

35

(a) fenyl, som är osubstituerad eller substituerad med 1 - 3 substituenten, vilka är

- fenyl
- en rak eller förgrenad alkylgrupp med 1 - 6 kolatomer,
- en rak eller förgrenad alkoxigrupp med 1 - 6 kolatomer,
- hydroxi,
- 5 - fluor,
- klor,
- brom,
- nitro eller
- $-(CH_2)_pNR_3R_4$, vari p är noll eller ett och R_3 och R_4 be-
- 10 tecknar var och en väte eller en rak eller förgrenad al-
- kylgrupp med 1 - 4 kolatomer,
- (b) en grupp $-(CH_2)_s-Q$, vari s betecknar ett tal 0 - 3 och
- Q är en monocyklisk eller fusionerad bicyklisk hetero-
- cykel med 5 eller 6 medlemmar, vilken innehåller minst 1
- 15 - 4 kväve-, syre- eller svavelatomer i minst en ringmed-
- lem, eller
- (c) en rak eller förgrenad kolvätekedja med 1 - 20 ko-
- latomer, vilken är mättad, förutsatt att den ena av res-
- terna R_1 eller R_2 är fenyl eller en substituerad fenyl,
- 20 och uteslutande föreningar med formeln



i vilken formel

30	<u>R'</u>	<u>R''</u>
	CH ₃	Ph, 4-NO ₂ -Ph, 4-Cl-Ph eller 2,4,6-tri-Cl-Ph
	4-Cl-Ph	4-Cl-Ph
35	C ₂ H ₅	4-NO ₂ -Ph
	i-C ₃ H ₇	4-Cl-Ph
	n-C ₄ H ₉	4-NO ₂ Ph

2,4,6-tri-Cl-Ph

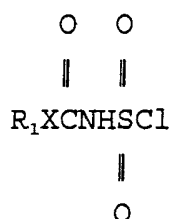
CH₃

2,6-di-Cl-4-Ph-Ph

n-C₃H₇,

- 5 **kännetecknat** därav, att en alkohol eller tiol med formeln R₁XH, vari resterna R₁ och X betecknar detsamma som ovan, omsättes med klorsulfonyl-isocyanat i ett inert organiskt lösningsmedel, varvid man erhåller en mellanprodukt med formeln

10



15

- vilken omsättes med en alkohol med formeln R₂OH, vari resten R₂ betecknar detsamma som ovan, i ett inert organiskt lösningsmedel i omgivningens temperatur i närvaro av en syraavlägsnare, och när man önskar ett farmaceutiskt godtagbart salt, omsättes den erhållna föreningen med en farmaceutiskt godtagbar bas eller syra, och om en förening med formeln I, vari R är annat än väte, önskas, omsättes ett farmaceutiskt godtagbart bassalt med ett lämpligt alkyleringsmedel.

25

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att man framställer
2,6-bis(1-metyletyl)fenyl-[[2,6-bis(1-metyletyl)fenoxi]-sulfonyl]karbamat.

30

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att man framställer
2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-metylphenyl(fenoxisulfonyl)karbamat.

35

4. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav, att man framställer

2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-metylfenyl-[(hexyloxi)sulfonyl]karbamat.

5. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
5 att man framställer
2,6-bis(1,1-dimetyletyl)-4-metylfenyl-[(dodekyloxi)sulfonyl]karbamat.

6. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
10 att man framställer
dodekyl-[[2,6-bis(1-metyletyl)fenoxi]sulfonyl]-karbamat.

7. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
att man framställer
15 metyl-[[2,6-bis(1-metyletyl)fenoxi]sulfonyl]karbamat.

8. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
att man framställer
2,6-bis(1-metyletyl)fenyl-[(hexyloxi)sulfonyl]karbamat.
20

9. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
att man framställer
2,6-bis(1-metyletyl)fenyl-[(dodekyloxi)sulfonyl]karbamat.

25 10. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
att man framställer
2,6-bis(1,1-dimetyletyl)fenyl-[[2,6-bis(1-metyletyl)fenoxi]sulfonyl]karbamat.

30 11. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** därav,
att man framställer
[1,1':3',1"-terfenyl]-2'-yl-[(dodekyloxi)sulfonyl]karbamat.